

Aus dem Kinderspital Basel (Professor Dr. A. Hottinger)
und dem Bakt.-Serol. Laboratorium (Professor Dr. E. Berger)

Erfahrungen mit der Komplementbindungs- reaktion bei Mumps

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Kurt Rosenthal
von Berlin, Deutschland

Bern 1955

DRUCK: HALLWAG BERN

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. A. Hottinger und Professor Dr. E. Berger

Tag der Promotion: 16. Juni 1955



Die Dissertation wurde veröffentlicht in der
PRAXIS, Schweiz. Rundschau für Medizin
44. Jahrgang, Heft Nr. 29 vom 21. Juli 1955

Aus dem Kinderspital Basel (Prof. Dr. A. Hottinger)
und dem
Bakt.-Serol. Laboratorium (Prof. Dr. E. Berger)

Erfahrungen mit der Komplementbindungsreaktion bei Mumps

Von K. Rosenthal

Zweck der vorliegenden Ausführungen ist, die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion (KBR) bei Mumps zu überprüfen und durch eigene Untersuchungen zu ergänzen, wobei sowohl auf die klinische wie epidemiologische Bedeutung der Reaktion eingegangen werden soll.

Bis zur Einführung der KBR als serologischen Nachweis der Mumpsinfektion seit 1945 durch die Forschergruppen um *Enders* und *Henle* (1, 2) in den USA war die Diagnose von Mumpskomplikationen, die ohne Parotitis verliefen, nicht möglich. So soll der Anteil des Mumpsvirus bei abakteriellen Meningitiden, deren ätiologische Diagnose auch heute noch auf Schwierigkeiten stösst, bis zu 50 % betragen. Insbesondere sind die Fehldeutungen zahlreicher Mumpsmeningitisfälle als Poliomyelitis zu erwähnen (3, 4, 5, 6).

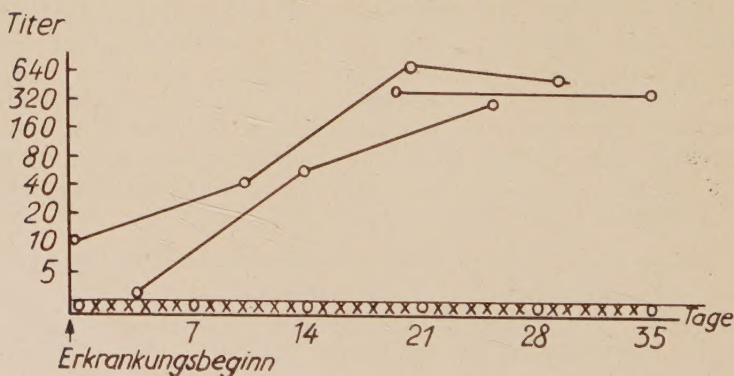
A. Technik und Deutung der serologischen Mumpsreaktionen.

1. Die *Komplementbindung* haben wir mit den Mumpsantigenen der Behringwerke und der Firma Lederle (viral type) durchgeführt. Das wirksame Antigen (7, 8, 9) ist vor-

wiegend in der Amnion- und Allantoisflüssigkeit des infizierten Hühnereies enthalten und den Viruspartikeln zugeordnet (11). Ausserdem gibt es noch ein in unserer Versuchsreihe nicht verwendetes Antigen (soluble type), das aus kleineren Partikeln gebildet wird und sich hauptsächlich in der Chorionallantois- und Amnionmembran findet. Die beiden Antigen-typen werden bei der Herstellung durch Zentrifugieren getrennt. Bei der Mumpsinfektion werden komplementbindende Antikörper gegen das « lösliche Antigen » zeitlich vor den Antikörpern gegen das « Virusantigen » gebildet, doch bleiben die Antikörper gegen das « Virusantigen » im Gegensatz zu denen gegenüber dem « löslichen Antigen » mehrere Jahre in den Patientenseren als niedrige Titer nachweisbar (10). Das Antigen der Behringwerke entspricht nach der Art der Herstellung dem « viral type ».

Innerhalb einer Woche kommt es nach der Infektion mit Mumps zur Bildung von komplementbindenden Antikörpern, die im Laufe von 3 bis 4 Wochen bis zu einem Maximaltiter von ca. 1 : 640 ansteigen können. Dieser sinkt dann im Laufe einiger Monate wieder und bleibt als sogenannter *Durchseuchungstiter* mit Werten von nicht über 1 : 40 bestehen. Beweisend für eine kürzlich überstandene Mumpsinfektion wird entweder das Ansteigen des Titers oder vorhandene hohe Titerwerte von etwa 1 : 80 bis 1 : 160 angesehen (1, 12, 13).

Schema der Titerveränderungen im Verlauf von Mumpsinfektion
3 typische Beispiele



Anders verhält es sich mit den häufig vorkommenden niedrigen Titern bei Personen, die sich an keine Mumpsinfektion erinnern können. Wenn man davon absieht, dass die Erinnerungsfähigkeit in bezug auf durchgemachte Kinderkrankheiten oft schlecht ist, so wird heute allgemein die Hypothese der latenten Infektion bzw. stillen Feiung mit dem Mumpsvirus als Antigen als gegeben erachtet (10, 23).

Eine andere Theorie, welche generell die Anwesenheit von Antikörpern, ohne nachweisbare Infekte, zu interpretieren sucht, nimmt eine endogene Antikörperproduktion ohne äussere, spezifische Antigenreize an. Obzwar die Bildung von Antikörpern mit fehlendem äusserem Antigenreiz zahlenmässig eher häufiger vorkommt (zusammenfassende Literatur z. B. Doerr [14], S. 43, 46 ff., 75, 147 ff., 157), wird sie in der Deutung der serologischen Befunde heute fast völlig vernachlässigt.

Es sei hier noch ausdrücklich auf die Arbeiten von Müller (10) und Henle und Mitarbeitern (23) hingewiesen, die über die epidemiologische Bedeutung der Mumps-KBR Auskunft erteilen. Es geht aus diesen Arbeiten hervor, dass:

- a) im Alter über 30 Jahre positive KBR-Durchseuchungstiter zum Teil unter messbare Werte absinken, offenbar ohne dass der Abfall Einfluss auf die Immunität hat;
- b) nach Kontakt mit Mumps Personen mit vorher positivem Durchseuchungstiter Titeranstieg erfahren können und Personen, die zuvor keine messbaren KBR-Titer hatten, positive Durchseuchungstiter bekommen können;
- c) der Wert der KBR zur Beurteilung der Mumpsempfänglichkeit eine Beeinträchtigung erfährt durch die Erfahrung, dass ca 2 % der Menschen mit positivem Durchseuchungstiter später doch an Mumps erkranken, und dass
- d) kein Beispiel bis 1951 (siehe 23) bekannt war, nach dem ein Rekonvaleszent mit typischem Mumps frei von komplementfixierenden Antikörpern blieb.

Genauere Angaben über das Verhalten der Durchseuchungstiter in der Umgebung von Kranken: Aerzte, Schwestern, Personal und Familie, haben wir in der Literatur nicht gefunden.

Nach der sub d) zitierten Angabe von Henle u. Mitarb. darf man die *Diagnose Mumps dann ablehnen*, wenn 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn die KBR negativ ist. Immerhin sind

Säuglinge, die zur Antikörperproduktion nur bedingt fähig sind, anders zu beurteilen (siehe weiter unten, insbesondere die Fälle 5, 6, 7, 8 und 9 dieser Arbeit, S. 7). *Pulver* (5) glaubt auch bei negativer KBR dann die Diagnose Mumps stellen zu können, wenn hohe Diastasewerte vorliegen. — In der Arbeit von *Henle* u. Mitarb. (23) heisst es dann weiter: Auf Grund der Angabe unter *d*) (siehe oben) würde eine fehlende Entwicklung komplementfixierender Antikörper in der Rekoneszenz, obgleich nicht ausgeschlossen im Licht der Erfahrung mit andern Virusinfektionen, sicherlich als äusserst selten erscheinen. Man müsste auch die Möglichkeit von *Antigendifferenzen* unter Mumpsvirusstämmen in Erwägung ziehen, die als Ursache für die serologischen Versager in Frage kommen. Jedoch wurden solche Stammdifferenzen nicht angetroffen, und Mumps scheint durch einen einzelnen Antigentyp verursacht zu sein.

2. Bei unseren Untersuchungen haben wir etwa 10mal zusätzlich den *Hämagglutinationshemmungstest* (HHT) mit Hühnerythrozyten (15) analog dem Hirsttest bei Influenzavirusinfektionen und 13mal einen Intrakutantest, ähnlich der Mantoux-Reaktion bei Tbc., mit dem gleichen Antigen der Behringwerke und nach deren Vorschriften (16) ausgeführt. Der HHT erwies sich als wertvolle Stütze der mit der KBR gefundenen Werte. Doch ist vom HHT bekannt, dass er im Bereich niederer Titer leicht durch unspezifische Hemmstoffe der Seren gestört wird. Man versucht, diese unspezifischen Hemmstoffe durch Inaktivierung bei höheren Temperaturen (60—64° C) zu zerstören, erreicht aber damit bereits Wärmegrade, die den spezifischen Antikörpern schaden. Der absolute Titer des HHT ist auch in hohem Grade abhängig von der Antigenkonzentration, die man durch vorherige Antigentitration nicht immer exakt einstellen kann. Dadurch kommen gegenüber der KBR oft niedrigere Titer zustande, und Titeranstiege müssen, mehr noch als bei der KBR, durch nebeneinanderlaufende Seren im gleichen Versuch sichergestellt werden (siehe im Text später). — Den *Hauttest* (24) haben wir für diagnostische Untersuchungen nicht verwendet, da er infolge der verstärkenden Wirkung auf die Höhe des Komplementbindungstiters die Deutung der serologischen Reaktionen erschwert (17, 18).

Die *praktische Durchführung der KBR* haben wir gegenüber den Anweisungen der Behringwerke vereinfacht, indem wir den zweiten Vorversuch, d. h. die Komplementtitration unterliessen und regelmässig Komplement in der Verdünnung von 1 : 30 benutzten. Das Komplement hielt sich bei -20° C mehrere Wochen, eine Aussage, die in stärkerem Masse für die zu prüfenden Patientenserum gilt. So konnten wir bei jedem KBR-Ansatz ein bekanntes, stark antikörperhaltiges Serum mitlaufen lassen. Dessen geringfügige Titterschwankungen werteten wir zur Beurteilung der Titer der zu untersuchenden Seren aus. Ausserdem liessen wir zur Sicherstellung eines Titeranstiegs älteres und neues Serum unter gleichen Versuchsbedingungen nebeneinander laufen. Eintretene Veränderungen der bei der KBR mitwirkenden Faktoren (Komplement, Antigen, hämolytisches System) wurden dabei gut erfasst.

Das Antigen der Behringwerke in der vorgeschriebenen Verdünnung, z. B. 1 : 4, zeigte im allgemeinen einen um eine Stufe niederen Titer als das Antigen Lederle (vorgeschriebene Verdünnung z. B. 1 : 8), erwies sich im übrigen aber als gleichwertig. Zur Einsparung des noch recht teuren Antigens benutzten wir von den 5 an der KBR beteiligten Komponenten jeweils nur $0,1\text{ cm}^3$ in den für Präzipitationen gebräuchlichen kleinen Röhrchen (mit einer Länge von 9 cm und einem Lumen von 0,7 cm). Die Schafblutkörperchensuspension wählten wir etwas schwächer als 1 %, so dass es nicht zu vorzeitigem Absetzen von Blutkörperchen kam. Indem wir von den einzelnen der für die KBR erforderlichen Faktoren statt der vorgeschlagenen Volumina von $0,25\text{ cm}^3$ nur $0,1\text{ cm}^3$ gebrauchten, stellte sich die Ausführung der Reaktion erheblich billiger.

Für den Hämagglutinationshemmungstest wurden die gleichen kleinen Röhrchen verwandt, die durch einen nach aussen gewölbten Rand in einem Holzgestell mit passenden Löchern hängen konnten und so auch gut durchzuschütteln waren. Von den 3 Komponenten (Serum, Antigen, Hühnerythrozyten) füllten wir je $0,1\text{ cm}^3$ ein. Hier war es zweckmässig, eine 2—2,5prozentige Hühnerythrozytenaufschwemmung zu verwenden. Dadurch ergab sich ein diskusartiger, scharf begrenzter Bodensatz, in Schrägstellung leicht ausfliessend

einerseits, und ein unregelmässig begrenzter, breiter, nicht ausfliessender Bodenbelag andererseits infolge Hemmung bzw. Agglutination.

3. Ein uns für den *Hauttest* (0,1 cm³ intrakutan des unverdünnten Antigens) geliefertes Kontrollantigen der Behringwerke verursachte regelmässig auch bei gesunden, nicht allergischen Personen starke Reaktionen, die beim Ablesen nach 24 bis 48 Stunden mitunter intensiver waren als die mit dem spezifischen Antigen erhaltenen Hautreaktionen. Auch aus diesem Grunde sind wir von der Ausführung des Hauttestes abgekommen.

B. Die einzelnen klinischen Fälle

Für klinisch-diagnostische und zum Teil epidemiologische Zwecke wurden folgende Seren geprüft:

Fall 1. L. A., 6 Jahre, Erkrankung 23. 12. 54 mit einer Schwellung der linken Parotis, begleitet von Fieber bis 39° C. Keine Klagen über Nackenschmerzen. Entfieberung, Rückgang der Parotitis bis zum 31. 12. 54. Am 3. 1. 55 klagte der Knabe über Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit; Temperatur 38,7° C. 550/3 Zellen, 75 mg% Eiweiss. Titer komplementbindender Antikörper im Blut 1:20. Am 18. 1. 55 Titer 1:160—320, 68/3 Zellen, 16 mg% Eiweiss. Ausserdem wurden am 3. 1. 55 und 18. 1. 55 die komplementbindenden Antikörper im *Liquor* zu bestimmen versucht. Der *Liquor*, der in den üblichen Verdünnungen ab 1:5 keine Eigenlyse zeigte, verhielt sich nach Inaktivierung 1/2 Stunde bei 56° C wie auch in unverändertem Zustand wie ein Serum ohne Mumpsantikörper. In zwei weiteren Fällen waren *Liquor*befunde ebenfalls negativ.

Gsell hat im Anschluss an eine Arbeit von *Pulver* (19) auch nur über negative *Liquor*untersuchungen berichten können.

Fall 2. I. R., 4 1/2 Jahre, kam ins Spital wegen Pseudocroup, Bronchitis. Hatte Mumps 14 Tage zuvor, Ende November 1954. Titer der KBR am 9. 12. 54 1:40 bis 1:80, am 16. 12. 54 1:160.

Fall 3. B. U., 6 1/2 Jahre, kam von der chirurgischen Abteilung, wo er wegen einer Leistenhernie operiert worden war, ins Infektionshaus mit der Diagnose Mumps. Unkomplizierter, typischer Krankheitsverlauf. Mumpsantikörper eine Woche nach Erkrankungsbeginn 1:40 bis 1:80. Leider konnten wir weitere Seren nicht erhalten.

Fall 4. Schn. R., soll angeblich vor Einweisung am 27. I. 55 bereits drei Tage Fieber zwischen 38 und 39° C gehabt haben.

Im Spital entfieberte der ca. 7jährige Knabe in wenigen Stunden. Er hatte gelegentlich vorher erbrochen, zeigte eine leichte Schwellung der linken Kieferwinkeldrüsen und wies Krusten auf der Wange nach Art einer Impetigo auf. Aus diesen Krusten und aus der Nase wurden Diphtheriebazillen isoliert. Rachen o. B. Nachdem am 30. 1. 55 und 31. 1. 55 Fieber bis $38,2^{\circ}$ C auftrat, entwickelte sich links eine deutliche Parotitis. KBR am 3. 2. 55 1:160. Diastase 256 E. im Urin. Diastase am 10. 2. 55 128 E. KBR am 11. 2. 55 Titer 1:320 bis 1:640. Den Gedanken an eine Parotitis diphtherica konnten wir somit fallen lassen. Der Titer der KBR war dann am 17. 2. 55 noch 1:320.

Fälle 5, 6, 7, 8 und 9, d. h. B. A., 4 Monate, und 4 Geschwister im Alter von 4 bis 9 Jahren. Einweisung des Säuglings als Poliomyelitisverdacht mit Meningitis serosa: 812/3 Zellen, davon 60% Mononukleäre. Eiweisserhöhung geringgradig bis 50 mg%. Fieber während der ersten beiden Tage. Erkrankung 17. 11. 54. Von den 4 Geschwistern erkrankten das 1., 2. und 4. zwischen dem 14. 11. 54 und 20. 11. 54, davon 1 und 2 mit sicherer Parotitis; das 4. Kind hatte Fieber, Erbrechen, Bauchweh, das 3. blieb angeblich gesund. Kind B. A., Fall 5, wies bei wiederholten Untersuchungen kurz nach der Erkrankung, 14 Tage und 4 Wochen später keine komplementbindenden Antikörper auf. Geschwisterkind 1 hatte am 4. 12. 54 einen Titer von über 1:160, Geschwisterkind 2 einen von 1:160, Geschwisterkind 3 einen Wert von 1:20 und Geschwisterkind 4 von über 1:40. Gleiche Titer fand man auch bei einer Nachuntersuchung am 17. 12. 54. Epidemiologisch handelt es sich bei B. A. um eine Mumpsmeningitis, doch liessen sich Antikörper bei dem 4 Monate alten Säugling, Fall 5, nicht nachweisen, wohl weil er zu deren Bildung noch nicht fähig war, was sich mit ähnlichen Beobachtungen aus anderen Gebieten der Serologie deckt (14, S. 46 ff.; 20). Die Papierelektrophorese bei Fall 5 nach dem Prinzip von Gradmann ergab die folgenden Werte: Albumin: 53,0%; Globulin α_1 : 5,6%, Globulin α_2 : 14,8%, Globulin β : 16,9%, Globulin γ : 9,7%.

Die γ -Globulinwerte sind also etwas unter der Norm.

Fall 10. R. D., 10 Jahre, Erkrankung am 19. 11. 54 mit Meningismus; Zellzahl anfangs 360/3. KBR mit Serum vom 26. 11. 54 = Titer 1:10. Ende November 1954 wurde ein intrakutaner Hauttest mit Mumpsantigen 0,1 cm³ vorgenommen, dessen Ausfall uncharakteristisch war, insofern als der Durchmesser der Hautreaktion unter der erforderlichen Grösse lag (24). Mit Serum vom 15. 12. 54 erhielten wir dann einen Titer der KBR von 1:80. Der Titeranstieg wurde durch Nebeneinanderlaufen der Seren unter gleichen Versuchsbedingungen bei der KBR und dem Hämagglutinationshemmungstest bestätigt. Die Frage aber, ob es sich um eine echte Mumpsmeningitis ohne Parotitis handelt, kann hier nicht bündig beantwortet werden, da ein Titeranstieg bis zu diesem Grad auch durch den Intrakutantest ausgelöst werden kann (17, 18).

Fall 11. B.R., 9 Jahre. Seit 11.1.55 Fieber 37,5—38,5° C. Schnupfen, Halsschmerzen, kein Erbrechen, kein Durchfall. Die zugezogene Aerztin stellte Meningismus fest und wies am 13.1.55 ins Basler Kinderspital ein. Hier war kein Meningismus zu finden, lediglich die rechte Backe in der Gegend der Parotis war geschwollen, hochrot, hypertherm und stark druckempfindlich. Entfieberung am 16.1.55. Wegen der Parotitis und weil in der Schule kürzlich Mumps vorgekommen sein soll, wurde die Diagnose Mumps gestellt. Diastase im Blut nach Wohlgemuth 128 E., also für eine Pankreatitis nicht beweisend. Im Serum vom 14.1.55 und vom 27.1.55 waren keine Antikörper gegen Mumps nachweisbar, obwohl das mitlaufende, positive Kontrollserum richtig anzeigte. Es kann hier eine Parotitis mit einem andern Erreger als Mumpsvirus angenommen werden. Mangelnde Antikörperproduktion trotz Mumpsinfektion kommt angesichts des vorgeschrittenen Alters (9 Jahre) weniger in Frage. Zudem ergab die Elektrophorese folgende Eiweissfraktionen: Albumin: 63,4 %; Globulin: α_1 2,9 %, α_2 10,3 %, β 9,6 %, γ 14,4 %.

Fall 12. S.M., 7 Jahre, Erkrankung am 9.1.55 mit Kopfschmerzen parietal links, Erbrechen, Meningismus. Einweisung am 10.1.55 mit einer Temperatur von 38° C, die sich über den 11.1.55 hielt und am 12.1.55 auf normale Zahlen zurückging. Man stellte leichte Nackensteifigkeit fest. Linke Backe in toto geschwollen, hochrot, hypertherm, begleitet von starken Schmerzen und Rötung des Ausführungsganges der linken Parotis. Kieferwinkeldrüsen links gegenüber rechts vergrößert und schmerzhaft. KBR mit Serum vom 13.1.55 = Titer 1:20, desgleichen mit Serum vom 27.1.55. Diastase nach Wohlgemuth 64 E. Die Situation ist also ähnlich wie bei Fall 11. Fehlende Antikörperproduktion kann auch hier nicht vermutet werden, da ja schon bei Krankheitsbeginn ein niedriger Titer vorhanden war. Offenbar liegt wiederum eine unspezifische Parotitis vor, die ohne die KBR unter der Diagnose Mumps gelauften wäre.

Fälle 13 und 14: Von 2 Kindern, die wegen Lymphoma colli auf der chirurgischen Abteilung lagen, und bei denen das Drüsenpunktat steril war, wurden die Seren mit der KBR untersucht, weil die Kinder Kontakt mit Mumps gehabt hatten. In einem Fall (13) liessen sich bei zweimaliger Untersuchung im Abstand von ca. 10 Tagen keine Antikörper nachweisen, im anderen Fall (14) lag der Titer jedesmal bei 1:20.

Fälle 15—20. An 6 Kindern mit Poliomyelitis bzw. fraglicher Poliomyelitis trug der für akute Mumpserkrankungen negative Ausfall der KBR zur Festigung der Diagnose bzw. zumindest zum Ausschluss einer Mumpsmeningitis aus der Differentialdiagnose bei. 4 dieser Kinder hatten gleichbleibende Titer zwischen 1:10 und 1:20, während 2 keine Antikörper zeigten.

Fälle 21, 22 und 23: 3 Kinder, die an einer Enzephalomyelitis unbekannter Aetiologie erkrankt waren, hatten keine Antikörper gegen das Mumpsantigen.

Fall 24. Bei einem Mädchen von 6½ Jahren mit vorausgegangener Angina und einem Titer der Reaktion nach Paul und Bunnell von 1 : 64, der als für Pfeiffersches Drüsenfieber positiv zu bewerten war, fand sich auch ein typisches Blutbild und eine komplizierende Meningitis, die als Einweisungsdiagnose im Vordergrund stand. Wir fanden im Anfang der Erkrankung Mumpsantikörper in der Verdünnung 1 : 10, 12 Tage später keine Mumpsantikörper mehr.

In der folgenden Tabelle ist die Gesamtzahl unserer Untersuchungen zusammengestellt:

Tabellarische Uebersicht über die Gesamtuntersuchung

Fälle	Zahl	KBR	
		+	—
1. Klinisch sicherer Mumps	5	5	0
2. Klinisch fraglicher Mumps	7	3	4
3. Mögliche Mumpsfälle mit andern Hauptdiagnosen (Poliomyelitis, Enzephalitis, Lymphoma colli, Pfeiffer, Meningitis-Tbc.)	12	0	12

Aus der Uebersicht ergibt sich in Uebereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren der klinische Wert der KBR; insbesondere zeigt sich, dass in fraglichen Fällen (siehe 2) durch die serologische Methode entschieden werden konnte, ob Mumps vorliegt oder nicht.

C. Untersuchungen mit der Mumps-KBR bei Müttern und Kindern

Wir haben 25 Seren aus dem Venenblut von Müttern mit dazugehörigem Nabelschnurblut der Säuglinge untersucht und fanden bei 11 Müttern Antikörper von schwach 1 : 5 bis 1 : 20, die sich bei den Kindern in identischem Ausmass zeigten. In einem Fall konnten wir weder bei der Mutter noch beim Kind Antikörper nachweisen. 9mal wiesen die Kinder sogar einen um eine Stufe höheren Titer auf, davon 4mal einen solchen von 1 : 5 bei fehlendem Antikörpernachweis bei der Mutter. Nur 1mal hatten wir den umgekehrten Fall: Titer der Mutter 1 : 5, während der des Kindes nicht nachweisbar war. Ausser-

dem hatten 2 mütterliche Seren einen um 1 Röhrchen höheren Titer als das Kind, und nur bei einer Mutter differierten die Antikörper gegenüber dem Kind um 2 Stufen, indem die Mutter einen Titer von 1 : 40, das Kind von 1 : 10 aufwies.

Tabelle mit den Werten von Müttern und Kindern

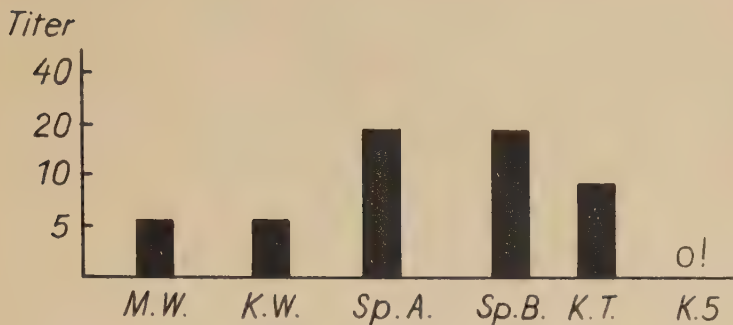
Titer von			Titer von		
Fall	Mutter	Kind	Fall	Mutter	Kind
1	1 : 20	1 : 20	14	1 : 0	1 : 5
2	1 : 5	1 : 5	15	1 : 5	1 : 5
3	1 : 5	1 : 0	16	1 : 10	1 : 10
4	1 : 5	1 : 10	17	1 : 20	1 : 20
5	1 : 40	1 : 10	18	1 : 0	1 : 5
6	1 : 10	1 : 5	19	1 : 5	1 : 5
7	1 : 10	1 : 5	20	1 : 10	1 : 10
8	1 : 10	1 : 20	21	1 : 5	1 : 5
9	1 : 0	1 : 0	22	1 : 0	1 : 5
10	1 : 5	1 : 5	23	1 : 5	1 : 10
11	1 : 5	1 : 5	24	1 : 0	1 : 5
12	1 : 5	1 : 5	25	1 : 0	1 : 5
13	1 : 10	1 : 20			

Geringe Titerschwankungen um etwa eine Stufe liegen noch im Bereich der Fehlergrenze, die durch das Pipettieren entsteht. Insofern decken sich unsere Befunde mit den Angaben von *Florman* und *Scalettar* (21), welche ebenfalls den Uebergang der Mumpsantikörper von der Mutter auf das Kind beschrieben. Wenn man die genannten Fehlerquellen nicht berücksichtigt und in den 9 Fällen oder einem Teil davon höheren Titer beim Kind als bei der Mutter als gegeben betrachtet, so bleiben zur Erklärung dieser Befunde nur Spekulationen, die sich vornehmlich auf die Interferenz der Plazenta für die Antikörperkonzentration beziehen.

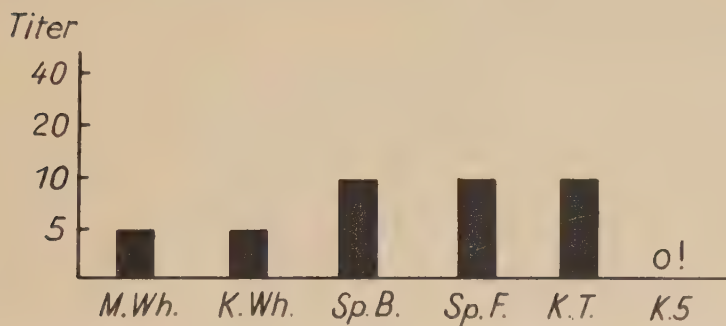
Im Fall 6 der Tabelle waren wir in der Lage, 6 Wochen nach der Geburt Blut zu erhalten, bei dem keine Abschwächung des Titers beim Kind nachweisbar war, während der Titer unmittelbar post partum 1 : 5 betrug.

Bei 2 *Austauschtransfusionen* hingegen, die wegen Rhesus-unverträglichkeit vorgenommen wurden (siehe Fall 10 und 11 der Tabelle), hatten die Seren der Kinder nach der Transfusion mit mumpsantikörperhaltigem Blut in beiden Fällen Titer von 1 : 10, die 5 Wochen nach der Transfusion verschwunden waren.

Tabelle zur Austauschtransfusion I



M. W. = Mutter W. K. W. = Kind W. nach Geburt.
 Sp. A. und Sp. B. = Spender A und B.
 K. T. = Kind nach Transfusion.
 K. 5 = Kind 5 Wochen nach der Transfusion.



Die Abkürzungen entsprechen denen der Austauschtransfusion I.

D. Untersuchungen mit der KBR bei verschiedenen Tieren

Auf die Anwesenheit von komplementbindenden Antikörpern gegen Mumps bei Tieren wurde aus folgendem Grund gefahndet: es ist bekannt, dass zahlreiche Tiere normaliter Antikörper gegen Bakterien (zusammenfassende Literatur bei Doerr [14], insbesondere S. 43 und S. 147 ff.) und Viren (zum Beispiel Burnet [25] haben, ohne dass eine Infektion stattgefunden hat, bzw. ohne dass sie nachweisbar war. Das normale Vorkommen von Antikörpern bei Tieren ist deswegen

von Bedeutung, weil damit gezeigt wird, dass Infektion oder Durchsuchung nicht immer notwendige Voraussetzung für die Bildung von Antikörpern ist.

Wir prüften die Seren folgender Tiere: Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Huhn, Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen. Dabei wurde gefunden, dass die Seren von Rind, Pferd und Schaf starke Eigenhemmungen gaben. Es zeigte sich zwar, dass der positive Ausfall ein stärkerer war in den Seren mit Antigen, indem eine Hemmung noch in Serumverdünnungen plus Antigen eintrat, in welchen das Serum allein nicht hemmte, doch wollen wir aus diesem Unterschied keinen Schluss auf die Anwesenheit von Antikörpern ableiten.

Die Reaktion mit Seren von Schwein, Huhn und Mäusen fiel völlig negativ aus.

Die durchwegs positiven Befunde an Kaninchen (6 Tiere) sind deswegen nicht zu verwerten, weil ein Kontrollantigen aus Hühnereimaterial, welches mumpsvirusfrei war, ebenfalls positive Ergebnisse zeitigte.

Unsere Untersuchungen mit Tierseren geben keinen Aufschluss, ob man auf Grund der Anwesenheit eines niederen Titters bei Menschen von einer früheren Infektion oder latenten Infektion, d. h. Durchseuchung, sprechen kann. Wenn auch fast alle Autoren sich zu der Auffassung bekennen, dass die Existenz von Mumpsantikörpern in diesem Sinne zu deuten ist, so möchten wir doch die Ansicht vertreten, dass man von einer Durchseuchung erst dann sprechen soll, wenn sie durch epidemiologische Unterlagen sichergestellt ist. Dieser Beweis wurde beim Mumps in vielen Fällen erbracht (17, 18, 22, 23), womit für Mumps erwiesen zu sein scheint, dass einzig und allein die Infektion oder latente Infektion für die Bildung von Mumpsantikörpern verantwortlich zu machen ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. 24 klinische Fälle wurden mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion (KBR) auf Gehalt an Mumpsantikörpern der Blutseren untersucht. Die KBR erwies sich als nützlicher Test zur Sicherstellung einer Mumpsdiagnose. Auch Ausschluss der Diagnose ist unseres Erachtens mit Hilfe der KBR möglich.

2. Die KBR wurde mit dem Antigen der Behringwerke durchgeführt. Wir konnten die Reaktion etwas vereinfachen und dadurch verbilligen.
3. Der Hämagglutinationshemmungstest (HHT) mit Hühnererythrozyten wurde von uns 10mal zusätzlich zur KBR herangezogen. Besonders zur Sicherstellung eines Titeranstiegs erwies er sich als brauchbar.
4. Wir haben 25 Seren von Müttern und zugehörigen Neugeborenen mit Hilfe der KBR untersucht und fanden in 23 Fällen Uebergang der Antikörper von der Mutter auf das Kind. Ausserdem konnten wir bei 2 Austauschtransfusionen wegen Rhesusunverträglichkeit eine Uebertragung der Mumpsantikörper von den Spendern auf die Kinder feststellen. Diese Antikörper waren im Serum der Kinder 5 Wochen später nicht mehr nachweisbar.
5. In 13 Fällen führten wir einen Mumpshauttest aus, zum Teil zusammen mit einem Kontrollantigen der Behringwerke. Wir erhielten starke unspezifische, nicht verwertbare Reaktionen. Aus diesem Grunde und weil der Hauttest von Einfluss auf die Serumantikörper sein kann, wurde von uns die Dermoreaktion auf Mumps abgelehnt.
6. Im Liquor konnten wir keine Mumpsantikörper nachweisen.
7. Untersuchungen mit verschiedenen Tierseren ergaben keine sicheren Ergebnisse, so dass die Frage, ob Mumpsantikörper bei Tieren vorkommen, unbeantwortet bleibt.

Literatur

1. Enders J. F., Cohen S. and Kane L. W.: J. of Exper. Med. 81, 119 (1945).
2. Habel K.: Am. J. Med. Sci. 209, 75 (1945); Publ. Health Rep. 60, 201 (1945); 61, 1655 (1946).
3. Smadel J. L.: Laboratory Aspects of the Differential Diagnosis in acute Poliomyelitis. II. Internationale Poliomyelitiskonferenz Kopenhagen 1951.
4. Gautier A.: Les méningo-encéphalites lymphocytaires chez l'enfant. Expansion scientifique française.
5. Pulver: Schweizer Archiv für Neurologie 71, 285 (1953).
6. Vivell O., Gramlich E.: Monatsschrift für Kinderheilkunde 101, 341 (1953).
7. Henle G., Henle W. and Harris S.: J. of Exper. Med. 88, 133 (1948); Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 64, 290 (1947); Pediatrics (Springfield) 593 (1948).
8. Henle G., Henle W. and Wendell K. K.: J. of Exp. Med. 88, 223 (1948).
9. Müller F., Brand G.: Archiv für die ges. Virusforschung, Bd. V, Heft 4, S. 288 (1954).
10. Müller F.: Zeitschr. f. Kinderheilkunde 75. Bd., 3. Heft (1954).
11. Klöne W., Lennartz H.: Monatsschrift f. Kinderheilkunde 101, 232 (1953).
12. Kilham L.: Am. J. Dis. Childr. 78, 324 (1949).
13. Kilham L., Levens J. H. and Enders F. J.: J. Am. Med. Assoc. 140, 934 (1949).
14. Doerr R.: Die Immunitätsforschung, Bd. IV, 2. Teil: Antikörper (1949).
15. Doerr R., Hallauer C.: Handbuch der Virusforschung, II. Ergänzungsband 1950, 141 ff.
16. Laboratoriumsblätter, Serumvertrieb Marburg-L., Juli 1953, Heft 1.
17. Hascall, Muntz, Powell, Culbertson: Mumps Vaccine. Studies on Human Volunteers. Lab. a. clin. Med. 34, 1 (1949).
18. Enders F. J.: Harvey Lectures, Series XLIII, 1947-48.
19. Pulver: Helv. med. Acta 18, 4/5 (1951).
20. Hirschfeld L.: Ergebn. d. Hyg. (D.) 8, 367 (1926).
21. Florman and Scalettar: Am. J. Dis. Childr. 83, 6, 81 (1952).
22. Gordon J. E. and Heeren R. H.: Am. J. Med. Sci. 200, 412-428 (1940).
23. Henle, Henle, Burgoon, Bashe and Stokes: J. of Immunology 66, 535 (1951).
24. Florman, Fisher, Moloshok: Pediatrics 5, S. 469 (1950).
25. Burnet F. M., Jackson A. V.: Austr. J. exper. Biol. a. Med. Sci. 17, 261 (1939).

Curriculum vitae:

Am 26. September 1927 wurde ich in Berlin-Schöneberg als Sohn des Kaufmanns Felix Rosenthal und seiner Ehefrau Martha, geb. Erdt, geboren. Nachdem ich 4 Jahre Schüler der 9. Volksschule in Berlin-Wilmersdorf gewesen war, besuchte ich von 1937—1943 das Treitschke-Realgymnasium in Berlin-Wilmersdorf. In der chemischen Industrie habe ich während der letzten beiden Kriegsjahre nahe der Schweizer Grenze eine Lehre als Laborant absolviert. 1945/46 gehörte ich dem Schefel-Gymnasium in Säckingen/Rhein an, das ich am 31. Juli 1946 mit dem Zeugnis der Reife verliess. An der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen studierte ich bis zur Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im April 1950 und während des ersten klinischen Semesters. Meine weitere Ausbildung erhielt ich dann durch die Universität Basel, wo ich im Herbst 1954 die Fachprüfung für Aerzte bestand. Anschliessend war ich im Winter 1954/55 mit der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation am Basler Kinderspital beschäftigt.

Allen meinen Lehrern, vor allem Herrn Prof. Dr. A. Hottinger und Herrn Prof. Dr. E. Berger, danke ich herzlich für ihre Mühe und für ihre freundliche Unterstützung.

Die Arbeit widme ich in Dankbarkeit meiner treusorgenden Mutter und meinem lieben Vater.

